

Р.В. Сенютович,
А.О. Гонца,
Л.І. Пахолко,
Г.М. Скриндіца,
В.І. Кривчанський,
І.О. Дацюк

Поєднане застосування променевої та електрохемотерапії: обґрунтування, апарати, попередні результати

Буковинська державна медична
академія,
м. Чернівці

Combination of radiation and electrochemotherapy:
validation, equipment, preliminary findings

Цель работы: Представить биологическое обоснование сочетанного применения лучевой и электрохимиотерапии. Разработать методику и оценить наиболее перспективные области для подобного применения.

Материалы и методы: Обоснование различных биологических эффектов электрохимиотерапии проведено у 52 здоровых и 5 больных крыс с опухолями Герена. Исследован кровоток в грудной железе с помощью реомаммографии, концентрация 5-фторурацила в тканях, окислительная и антиоксидантная, протеолитическая и фибринолитическая активность опухоли Герена. Разработанные методы сочетания лучевой и электрохимиотерапии применены у 54 больных (опухоль грудной железы — 21 больная, шейки матки — 19, вульвы — 2, головы и шеи — 12).

Результаты: Неинвазивная электрохимиотерапия увеличивает кровоток в грудной железе в 2–3 раза, концентрацию 5-фторурацила в здоровых тканях — 27,78–54,17%, активность диеновых конъюнктов в опухоли — в 2,37 раза, содержание малонового диальдегида — на 123,83%. Обнаружены различные изменения напряжения и сопротивления в опухоли в зависимости от способа проведения инвазивной электрохимиотерапии. Лучшие клинические результаты получены при сочетании лучевой и электрохимиотерапевтического лечения рака грудной железы. Как неoadъювантный метод такой вид лечения сопровождался увеличением полных регрессий на 12,0%.

Выводы: Метод сочетанной лучевой и электрохимиотерапии постоянным током перспективен, но нуждается в дальнейшей апробации и усовершенствовании.

Ключевые слова: рак, электрохимиотерапия, лучевая терапия, грудная железа, шейка матки.

Objective: To study some biological effects of combined use of electrochemotherapy and radiation therapy. To develop technique and equipment for electrochemotherapy, to analyze the most perspective fields of use of combined electrochemo- and radiation therapy.

Material and Methods: Some biological effects of electrochemotherapy were studied in 5 women with breast cancer and 52 healthy rats and rats with Guerin carcinoma. The blood circulation of the tumor was measured by rheomammography, concentration of 5-FU in the tissue, oxidation and antioxidation system of the carcinoma, proteolytic and fibrinolytic activity were studied. Electrochemotherapy and radiation were used in 54 patients with breast cancer (21), cancer of the cervix (19), cancer of the vulva (2) and head and neck (12).

Results: After electrochemotherapy vascularization of the tumor increased 2–3 times, concentration of 5-FU by 27.78–54.17%, oxidation processes (malonic dialdehyde by 123.83%). Different rate of voltage and resistance were discovered to depend on the method of electrochemotherapy. The best results were obtained at combined use of neoadjuvant electrochemotherapy and radiation in breast cancer (complete and partial regression increased by 12.5%).

Conclusion: Combined radiation and electrochemotherapy with DC is perspective, but requires a more detailed study and improvement.

Key words: cancer, electrochemotherapy, radiation, breast, uterine cervix.

Електрохемотерапія — метод, який сьогодні активно досліджується як самостійний спосіб лікування злоякісних пухлин різної локалізації та в поєднанні з променевою терапією (ПТ) [1, 2]. Існують інвазивні та неінвазивні методи електротерапії. Серед останніх виділяють контактні й дистанційні. Застосовують різні режими постійного та змінного струму. Цитостатики вводять місцево й системно, що створює широкий спектр методів.

Метою даного дослідження була розробка методів поєданого застосування променевої

та електрохемотерапії, а також визначення їх ефективності при різних онкологічних захворюваннях. Клінічним дослідженням передувало вивчення деяких механізмів інвазивної та неінвазивної електрохемотерапії, які недостатньо висвітлені в іноземній літературі, а також розробка спеціальних пристосувань та приладів для її проведення.

Методика дослідження

Дослідження механізмів неінвазивної та інвазивної електрохемотерапії виконані в 5 жінок із раком груд-

ної залози (РГЗ) та 52 щурів із карциномою Герена. Клінічні дослідження виконані 54 хворим, з них — на РГЗ ТЗН1М0 — 21, на рак шийки матки (РШМ) Т2Н1М0 — 19, на рак вульви Т1–2Н0М0 — 2, рак порожнини рота із метастазами в лімфатичні вузли ший Т4Н1–2М0 — 12.

Результати та їх обговорення

Розробка пристосувань для електрохемотерапії. Термінологія. Методики.

Неінвазивна електрохемотерапія (інша назва — електрофоретичне введення цитостатиків, електрофорез цитостатиків) проводиться шляхом накладання на пухлину (транспухлинна електрохемотерапія) або шкіру над пухлиною (трансдермальна електрохемотерапія) серветок, змочених цитостатиками. Поверх серветки накладають свинцевий електрод. Інший електрод накладається на прокладки, змочені фізіологічним розчином на віддалені від пухлини ділянки.

Для внутріпухлинної електрохемотерапії використовуємо ін'єкційні голки, до яких мікрозварюванням прикріплені електрод, а в просвіті павільйону спеціальним клеєм фіксована пластмасова трубка. Для інвазивної електрохемотерапії шийки матки сконструйований електрод у вигляді пластини різного діаметра та стрижня довжиною 1 см, який вводимо в канал шийки матки. З внутрішньої сторони пластини на марлеву прокладку, що огортає пластину та стрижень, виведена пластмасова трубка для введення цитостатика. Пластина має фіксувальну ручку довжиною 15 см. Є ще одна модифікація пристосування для електрохемотерапії РШМ. Електрод має вигляд пластмасового циліндра, який «одягається» на шийку. Зсередини циліндр вистелений свинцевою пластиною. Забезпечується подача цитостатика через трубку в порожнині циліндра на марлевій прокладці. Для електрофорезу використовуємо апарат гальванізації «Поток-1». Сила струму 0,1 мА на 1 см² або голку-електрод. Тривалість процедури 1 година.

При інвазивному методі в пухлину вводять голки-електроди, на відстані 2 см одна від одної.

Розроблено апарат для електрохемотерапії, який дозволяє застосовувати постійний (гальванічний) і змінний струм. Апарат дає змогу

проводити внутріпухлинну електрохемотерапію 10 електродами, які одночасно фіксують зміну температури, сили струму, напруги та опору в пухлині локально в зоні електрода та поміж окремими електродами. Розроблена програма виведення цих даних на комп'ютер (апарат перебуває в стадії патентування).

Після проведення електрохемотерапії хворим із РГЗ проводять дистанційну ПТ на гамма-терапевтичному апараті «Луч-1». Опромінювали первинний осередок і зони регіонарного метастазування (під-, надключичні, пахові, парастернальні і підлопаткові лімфатичні вузли). Разова поглинута доза складала 2 Гр, а сумарна — 40–60 Гр на первинний осередок і 40–45 Гр на регіонарні колектори лімфогенного метастазування. Опромінювання проводили впродовж 4–6 тижнів. За одну годину до ПТ всі хворі отримували трансдермальний електрофорез із розчином 5-фторурацилу або Тіо-Тефу. На ділянку ураженої грудної залози та навколомамарні тканини накладали прокладки, змочені розчином 5-фторурацилу (1000 мг препарату розчиняли в 50 мл фізіологічного розчину NaCl). Гальванізацію здійснювали апаратом «Поток-1» з площею гідروفільних прокладок 200 см². Лікарську суміш вводили з негативного електрода, який був розташований над пухлиною, пасивний електрод накладали на спину. Щільність струму 1–2 мА/см², експозиція 40 хвилин.

При РШМ електрофоретичне введення цитостатиків проводили 3 рази на тиждень. Променеву терапію виконували за поєднаною методикою: внутріпорожнинно (апарат АГАТ, разова доза 7 Гр, 1 раз на тиждень), ДГТ (сумарна доза 45–50 Гр). Опромінювання починали відразу після закінчення інвазивної та неінвазивної електрохемотерапії.

При раці вульви проводили транспухлинну електрохемотерапію протягом 1 години, після закінчення якої виконували дистанційну гамма-терапію (41–45 Гр). Хворі з гінекологічною патологією при проведенні електрохемотерапії знаходилися на гінекологічному кріслі. Цитостатики вводили місцево на марлеву прокладку або внутріпухлинно (голками-електродами). Разова доза цитостатика складала 500 мг 5-фторурацилу і 10 мг Тіо-Тефу.

При раці голови та шиї після закінчення трансдермального електрофорезу проводили дистанційну гамма-терапію (сумарна доза 60–65 Гр).

Обґрунтування поєднаного застосування електрохемотерапії та променевої терапії.

П'яти хворим на РГЗ (Т4N1–2M0) проводили реомамограми здорових та уражених пухлиною грудних залоз. Далі протягом 1 год виконували трансдермальний електрофорез пухлини (з негативного полюса вводили 500 мг 5-фторурацилу). Після закінчення електрофорезу знову проводили реомамографію грудних залоз. Виявлено, що в ураженій грудній залозі кровообіг зменшується в 2–3 рази, що відображається зниженням амплітуди систолічної хвилі, географічного індексу, амплітудно-частотного показника, зменшенням максимальної і середньої швидкості наповнення судин у понад 3 рази. Після електрофорезу цитостатиків спостерігається поліпшення кровообігу ураженої РГЗ в 1,8–2,5 рази.

Двадцяти здоровим безпородним щурам внутріочеревинно вводили 5-фторурацил з розрахунку 15 мг/кг ваги. Протягом години проводили трансдермальну гальванізацію правої половини грудної клітки. Далі щурів забивали і визначали концентрацію цитостатиків у тканинах лівої (контроль) половини грудної клітки і правої. Дані досліджень наведені в табл. 1.

Таблиця 1 — Концентрація 5-фторурацилу в тканинах щура через 60 хвилин після електрофорезу

5-FU concentration in the rat tissue 60 min after electrophoresis

Тканина	Концентрація 5-фторурацилу	
	дослід	контроль
Шкіра	23,12 ± 0,34 γ/г (p < 0,05)	18,32 ± 0,37 γ/г
Легені	34,23 ± 1,34 γ/г (p < 0,05)	23,21 ± 1,78 γ/г
М'язи	37,67 ± 1,44 γ/г (p < 0,05)	24,13 ± 1,72 γ/г

За результатами наших досліджень, вміст 5-фторурацилу після внутрітканинного електрофорезу в шкірі збільшувався на 27,78 % (p < 0,05; n = 20), в торакальних м'язах — на 54,17 % (p < 0,05; n = 20), в легенях — на 47,83 % (p < 0,05; n = 20), що свідчить про

значне накопичення цитостатика в зоні дії постійного струму.

Вивчені зміни деяких показників електричного струму в карциномі Герена (напруги та опору) при різних варіантах електрофорезу з метою визначити найоптимальніше розташування електродів при проведенні електрохемотерапії (внутріпухлинного електрофорезу).

Дослідження починали через 7–10 днів після перещеплення пухлини, коли її розміри досягали 7–8 × 3 × 4 см.

Проведені дослідження показали, що при виконанні трансдермального електрофорезу як у здорових щурів, так і з прищепленою пухлиною Герена в процесі електропроцедури відзначається зростання напруги тканин, які знаходяться в міжелектродному просторі. В той же час внутріпухлинне введення електродів супроводжується очевидним зниженням напруги в тканинах, особливо вираженим при полярному розташуванні електродів.

Отримані дані свідчать про зміну електричних потенціалів у тканині пухлини при різних варіантах електрофорезу. Більша різниця спостерігається в показниках напруги струму при різних варіантах електрофорезу (крізьшкірний, внутріпухлинний).

У 10 щурів вивчені біохемічні механізми канцеролітичної дії внутріпухлинного електрофорезу (електрохемотерапії). Внутріпухлинний електрофорез з 5-фторурацилом проводили за методикою полюсного введення голчастих електродів у карциному Герена.

Встановлено, що через 60 хвилин після внутріпухлинної гальванізації карциноми Герена рівень дієнових кон'югантів в її тканині збільшувався в 2,37 рази (p < 0,001), а вміст малонового діальдегіду — на 123,83 % (p < 0,001).

Разом із тим спостерігалось суттєве пригнічення ферментів антиоксидантного захисту. Активність супероксиддисмутази зменшувалася на 66,67 % (p < 0,01), активність каталази — на 44,81 % (p < 0,05), глутатіонпероксидази — на 56,21 % (p < 0,02).

Підвищення інтенсивності тканинного фібринолізу відбувалося як за рахунок збільшення (+ 46,95 %) ферментативної (p < 0,01), так і неферментативної тканинної (+ 80,42 %) фібринолітичної активності

($p < 0,001$), що свідчить про розвиток під впливом внутріпухлинного електрофорезу з 5-фторурацилом паравазальних порушень із лізисом лаброцитів та про руйнування клітин зі звільненням тканинних активаторів плазміногену.

У тварин дослідної групи значно підвищувалася тканинна протеолітична активність щодо низько- та високомолекулярних білків: лізис азоальбуміну зростав в 1,36 разу ($p < 0,02$), ензиматичний розпад азоказеїну — на 119,49 % ($p < 0,05$). Інтенсивність деградації колагену вірогідно не змінювалася ($p < 0,05$).

Підвищення тканинного протеолізу супроводжувалося майже дворазовим зниженням ($p < 0,001$; $n = 17$) вмісту білка в пухлинній тканині, що свідчить про руйнування білкових структур неопластичних клітин під впливом внутріпухлинного електрофорезу з 5-фторурацилом.

Повної регресії злоякісного процесу в результаті проведеного лікування РГЗ в основній групі було досягнуто у 14,3 %, часткової — у 57 % пацієнтів. Найвищий ступінь повної регресії спостерігався при лікуванні хворих на РГЗ T2–3N0–1M0. Пацієнтки з первинною пухлиною, класифікованою як T2, мали найвищу безпосередню ефективність у своїй підгрупі.

Проведена порівняльна оцінка ступеня регресії пухлини при класичній схемі доопераційної ПТ та доопераційної ПТ із застосуванням трансдермального електрофорезу 5-фторурацилу.

Таблиця 2 — Порівняльна оцінка ступеня регресії РГЗ T3N0–1 при доопераційній ПТ із додатковим трансдермальним електрофорезом цитостатиків
Comparison of breast cancer (T3N0–1) regression at pre-operative radiation therapy with transdermal electrophoresis of cytostatics

Вид лікування	Кількість хворих	Ступінь регресії					
		повна		часткова		без змін	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ДПТ + Е	21	3	14,3	12	57	6	28,7
ДПТ	64	6	9,4	32	50	26	40,6

Примітка. ДПТ — доопераційна променева терапія; Е — електрофорез.

Як можна побачити з наведеної табл. 2, електрофорез збільшував число повної регресії

при застосуванні доопераційної ПТ на 5,0 % і часткову регресію — на 7 %. В цілому відсоток хворих, у яких було досягнуто терапевтичного ефекту, при поєднанні ПТ з електрофорезом збільшувався на 12,0 %. Позитивні результати були одержані при поєднаному використанні електрохемотерапії та ПТ при РШМ. Оцінку результатів проводили, визначаючи зменшення пухлини в 2 рази. Виявилося, що застосування місцевої електрохемотерапії приводить до прискорення радіолізу пухлини шийки матки в 2 рази.

Негативні результати застосування трансдермального електрофорезу цитостатиків з ПТ одержані при лікуванні місцевопоширених пухлин голови і шиї. В жодному випадку не одержано повної і часткової регресії. Однак слід врахувати, що в цих хворих були поширені процеси (IV стадія), у частини з них електрофорез з ПТ застосовували на другому етапі лікування після безуспішної ПТ (30–40 Гр) із системним введенням цитостатиків.

Добрі результати одержані при лікуванні раку вульви, де вже після 20 Гр ПТ та місцевої електротерапії зменшення пухлини відбулося більш як на 50 %.

Проведені нами дослідження показали, що механізми підвищення цитостатичної активності хемопрепаратів після різних методів гальванізації пухлини пов'язані з багатьма факторами, представленими на рис. 1.

Іноземні дослідники, які займалися інвазивними методами електрохемотерапії, встановили феномен вапоризації хемопрепаратів, тобто збільшення їх здатності проникати в пухлину під впливом електричного струму внаслідок зміни вмісту електролітів у пухлині.

Наші дослідження показують, що механізми електрохемотерапії набагато складніші й пов'язані зі зміною кровообігу в тканині, підвищенням концентрації хемопрепаратів, підвищенням перекисного окиснення ліпідів, внутрітканинного протеолізу та фібринолізу та зміною напруги й опору тканини. Одержані дані були використані для розробки нових способів інвазивної та неінвазивної електрохемотерапії злоякісних пухлин.

У клініці найкращі безпосередні результати одержані при комбінованій терапії РГЗ (до-

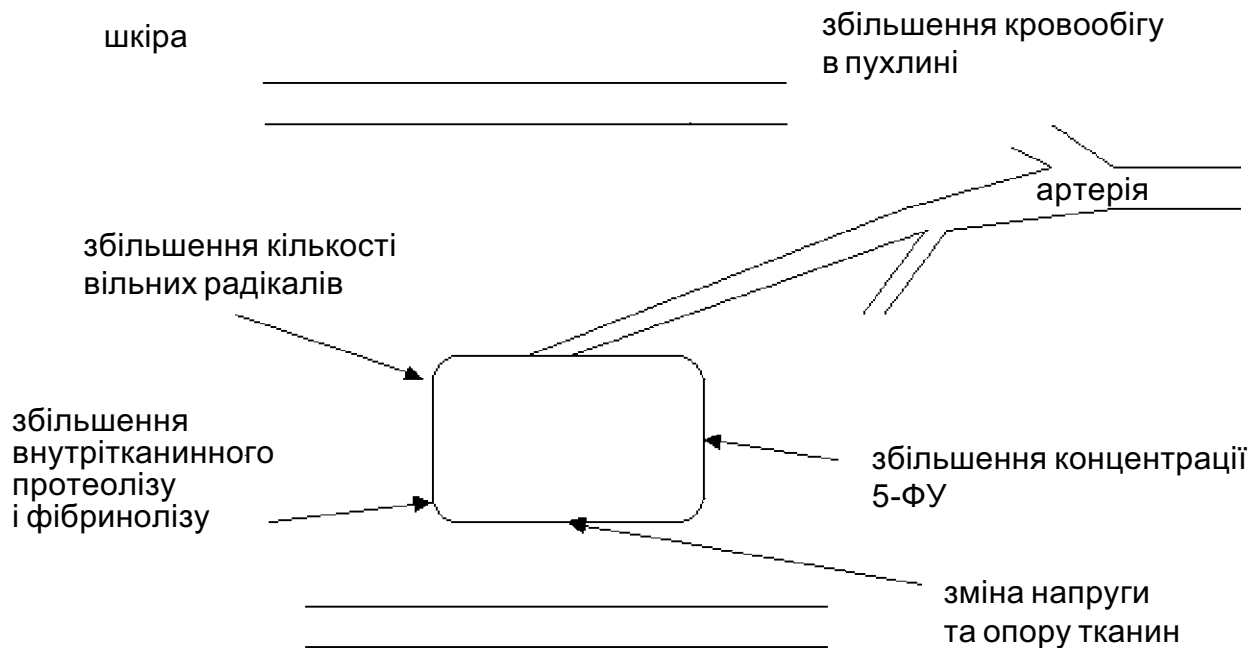


Рис. 1 — Вплив цитостатичної гальванізації на пухлину (експериментальні та клінічні дані)
 Fig. 1— Influence of cytosstatic electrophoresis on the tumor (experimental and clinical findings)

операційне опромінювання), РШМ (поєднане хемопроменеве лікування як основний метод) і, особливо, раку вульви (всього 2 спостереження). Метод заслуговує на увагу й потребує подальшої розробки.

Висновки

1. Інвазивна та неінвазивна електрохемотерапія пухлин постійним струмом приводять до збільшення кровотоку в пухлині, зростання активності оксидантної, протеолітичної та фібринолітичної систем, змінення напруги та опору в пухлині.

2. Проведення електрохемотерапії з ПТ доцільне при РГЗ, РШМ та вульви.

Література

1. Xin Y., Xue F., Ge B. et al. // *Bioelectromagnetics*. — 1997. — Vol. 18, № 1. — P. 8–13.
2. Xin Y. // *Eur. J. Surg.* — 1994. — Vol. 574 — P. 31–35.

Дата надходження: 06.05.2003.

Адреса для листування:
 Дацюк І.О.,
 вул. Червоноармійська, 77, кв. 167, Чернівці, 58013, Україна